Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Primidonmonotherapie im Kindesalter

Serumkonzentrationsuntersuchungen und klinische Wirksamkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Maria Gersmann, geb. Müller
aus
Saulgau

1980

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Primidonmonotherapie im Kindesalter

Serumkonzentrationsuntersuchungen und klinische Wirksamkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Maria Gersmann, geb. Müller
aus
Saulgau

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann

Berichterstatter: Professor Dr. J. R. Bierich

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATUR	2
	1. Chemie	2
	2. Bestimmungsmethoden	2
	3. Metabolismus	3
	3.1. Resorption	3
	3.2. Distribution	6
	3.3. Biotransformation	6
	3.4. Exkretion	9
	4. Serumspiegelbestimmungen von Primidon und Phenobarbital	9
	5. Untersuchungen zur antikonvulsiven Wirksamkeit von Primidon und seinen Metaboliten	10
	6. Interaktionen	12
	7. Toxizität	13
III.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	15
	1. Untersuchungen der Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital	
	1.1. Methode und Fragestellung	15
	1.2. Korrelation zwischen Gesamttagesdosen und Höhe der Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital	16
	1.3. Wie verhält sich der Quotient von Primidon- zu Phenobarbitalkonzentrationen?	19
	1.4. Wie groß sind die Unterschiede der Serumkonzentrationen innerhalb und zwischen den Kindern?	19
	1.5. Besteht ein Einfluß der Behandlungsdauer auf die Höhe der Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital?	20

Seite

1.6. Ab wann wird der Steady State erreicht? 23

2. Klinische Beobachtungen unter Primidontherapie:

2.1. Fallbeschreibungen 24

2.2. Tabellarische Zusammenstellung des Primidoneffekts 40

2.3. Anfallsverlauf bei den verschiedenen Patienten 41

2.4. EEG vor und während Primidontherapie 41

2.5. Verhalten unter Primidontherapie 45

IV. DISKUSSION 46

I. Literatur 46

II. Eigene Ergebnisse 47

V. ZUSAMMENFASSUNG 54

VI. LITERATURVERZEICHNIS 56

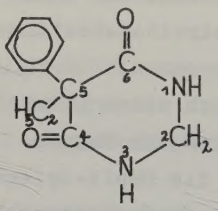
1. EINLEITUNG

In der BRD leiden fünf von 1000 Personen an chronisch rezidivierenden cerebralen Anfällen (33).
Neben Barbituraten und Hydantoinen wird u.a. Primidon als wirksames Antiepileptikum verwendet, besonders bei Grand mal Anfällen und myoklonischen Anfällen (33).
Seit 1974 werden in der Universitätskinderklinik Tübingen bei ambulanten und stationären Patienten, die unter Primidontherapie stehen, Serumkonzentrationsbestimmungen von Primidon und Phenobarbital vorgenommen.
In der vorliegenden Arbeit sollen nach einem Literaturüberblick anhand dieser Untersuchungen die Pharmakokinetik von Primidon in Bezug auf die Dosis-Spiegel-Relation und seine Metabolisierung zu Phenobarbital bei Berücksichtigung der Therapiedauer und der interindividuellen Streuung betrachtet werden.
Weiterhin werden aus der Anamnese, der klinischen Beobachtung und den EEG-Kontrollen der Zusammenhang zwischen Dosis bzw. Serumkonzentrationen und therapeutischem Effekt geprüft.

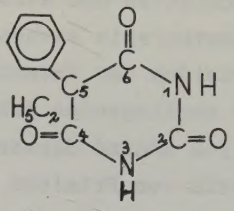
II. LITERATUR

1949 wurde von Bogue und Carrington das Medikament Primidon synthetisiert. Nachdem Handley und Stewart 1952 von seiner antikonvulsiven Wirksamkeit berichtet hatten, wurde es in die Therapie der Epilepsie eingeführt (13).

1. Chemie



Primidon



Phenobarbital

Primidon ist in seiner Struktur dem Phenobarbital verwandt. Es kann durch Reduktion der Carboxylgruppe an C_2 des Pyrimidinrings aus Phenobarbital synthetisiert werden.

Primidon ist eine weiße, kristalline Substanz mit einem Molekulargewicht von 218,25. Die geschmacklose und neutrale Verbindung ist in Wasser schlecht löslich (0,6 g/l bei 37 Grad Celsius) (13,20).

2. Bestimmungsmethoden

a) chemisch:
Primidon kann mittels Chromsäure zu Phenobarbital oxidiert werden und dann spektrophotometrisch bestimmt werden (Bush und Helman, 1965).

b) chromatographisch:
I Papierchromatographie (Frey und Mitarbeiter, 1960).
II Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel.
Es wurden verschiedene Verfahren beschrieben (Fujimoto et al., 1968, Huismann 1966,

Pippinger, Scott and Gillen, 1970).

III Gaschromatographie:

Gaschromatographisch kann man entweder die unveränderte Substanz nachweisen oder ein methyliertes Derivat.

Evenson (1970), Bogan and Smith (1968), Pippinger and Gillen (1969), van Meter et al. (1970) beschrieben Methoden, bei denen mit der unveränderten Substanz gearbeitet wird. Kupferberg (1970) entwickelte eine Methode, bei der Trimethylaniliniumhydroxid zur Methylierung benutzt wird, Mac Gee (1971) methyliert die Proben mit Tetraammoniumhydroxid.

Die Serumkonzentrationen dieser Arbeit wurden mit einer von Brügmann modifizierten Methode nach Kupferberg bestimmt (11), bei der stickstoffspezifische Detektoren verwendet werden.

Die gaschromatographische Methode bietet im Vergleich mit anderen viele Vorteile. Sie erfaßt im Gegensatz zu den anderen genannten Methoden gleichzeitig mehrere Antiepileptika und ist genauer als die übrigen chromatographischen Methoden. Die Methode, bei der die nachzuweisenden Substanzen methyliert werden, ist genauer und einfacher auszuwerten, da die methylierten Derivate flüchtiger sind als die unveränderte Substanz.

c) Radioimmunoassay.

(14,20).

3. Metabolismus

3.1. Resorption und Halbwertszeit

Primidon wird aufgrund seiner chemischen Eigenschaften schnell aus dem Verdauungstrakt des Menschen resorbiert (13).

Über die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration und über die Halbwertszeiten existieren mehrere Untersuchungen (siehe auch Tabelle 1).
Booker et al. fanden eine durchschnittliche Zeit bis zur maximalen Resorption von drei Stunden nach einer einzelnen Dosis von 500 mg Primidon bei acht nicht-epileptischen Patienten, von denen zwei vorher Phenobarbital erhalten hatten (9).
Gallagher und Baumel prüften die Resorption bei 10 epileptischen Patienten und fanden eine durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen von 3,2 $\pm$ 1 hr nach einmaligen Dosen von 500 - 750 mg. (21)

Bei zwei Patienten fanden sie 1,5 und 2 Stunden bis zur maximalen Serumkonzentration mit Halbwertszeiten von 3,5 und 4 Stunden. Nach zweimonatiger Behandlungsdauer verlängerte sich die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration auf 5 Stunden, die Halbwertszeiten stiegen auf 10 - 11,5 Stunden. Sie erklären die Verlängerung der Resorptionszeiten mit der Diffusion gegen einen vorhandenen Konzentrationsgradienten.
In einer weiteren Studie untersuchten Gallagher, Baumel und Mattson die Resorption und anschließende Verteilung von Primidon nach einmaliger und längerer Einnahme bei insgesamt 26 Patienten. Dabei ergaben sich bei der ersten Einnahme 0,5 - 7 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (Mittelwert: 2,7 $\pm$ 4 Stunden), die Halbwertszeiten schwankten von 3,3 bis 19 Stunden (8 $\pm$ 1).
Nach zweimonatiger Behandlungsdauer verlängerte sich die Halbwertszeit bei 3/5 Patienten, die vorher keine Primidonmedikation erhalten hatten, bei 1/5 blieb

Tabelle 1

Autor	Methode	Patienten	Dosis (mg)	Gipfel (hr)	Halbwertszeit (hr)
Booker (9) 1970	Gaschromatographie	8 (a + b)	500	3	10 - 12
Gallagher (21)1972	Gaschromatographie	10 (6a)	500 - 700	3,2 ± 1 (0,5 - 9)	6,5 ± 1 (3,3 - 12,5)
		2a		1,5 - 2	3,5 - 4
		2b		5	10 - 11,5
Gallagher (24)1972	Gaschromatographie	26 (a + b)	500 - 750	2,7 ± 0,4 (0,5 - 7)	8,0 ± 1,1 (3,3 - 19)
Zavadil, Gallagher (46)1975	radioaktive Methode	3a	400 -1000		14,4 ± 0,55 (13 - 15,5)
		7b	"		7,3 ± 0,43 (6,0 - 11)
Bielmann (5)	Dünnschicht-chromatographie	12b	250	4 - 6	8,7 (4,5 - 11)
Kauffman (30)1977	Gaschromatographie	12b	10,5 - 25,5 mg/kg		

a) Nach einzelner Primidondosis

b) Langzeitmedikation und/oder zusätzlich andere Antikonvulsiva

sie konstant, auch nach nochmaliger Kontrolle nach weiteren zwei Monaten (24).
Zwei Patienten, die unter Primidonlangzeitmedikation standen, zeigten keine Veränderungen nach zwei Monaten. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration von Primidon unter Langzeittherapie verlängerte sich bei 5/7 Patienten.
1975 untersuchten Zavadil und Gallagher (46) den Metabolismus von Primidon mittels i.v. infundiertem, 14-C markiertem Primidon an 10 Patienten. 3 Patienten, die vorher keine antikonvulsiven Medikamente erhalten hatten, zeigten eine durchschnittliche Halbwertszeit von 14,4 $\pm$ 0,43 Stunden, 7 Patienten, die vorher schon antikonvulsive Medikamente erhielten, 7,33 $\pm$ 0,43 Stunden.
Bielmann et al. fanden die maximale Serumkonzentration von Primidon bei zwei Patientengruppen, die verschiedene im Handel befindliche Präparate erhielten, nach 4 Stunden. In einer Untersuchung an 14 Kindern, die z.T. eine Phenytoinmedikation erhielten, fand Kauffman (30) 4 - 6 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen und Halbwertszeiten von 4,5 - 11 Stunden. Dabei bestanden keine Unterschiede, ob Primidon alleine oder Zusatzmedikationen gegeben wurden.
Versucht man, die in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnisse der einzelnen Autoren zusammenzufassen, so schwankt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration von Primidon von 0,5 - 9 Stunden, die Halbwertszeiten liegen zwischen 3,3 bis 19 Stunden. Die Ursachen für diese großen Differenzen können sowohl im interindividuell sehr unterschiedlichen Metabolismus von Primidon liegen als auch durch die

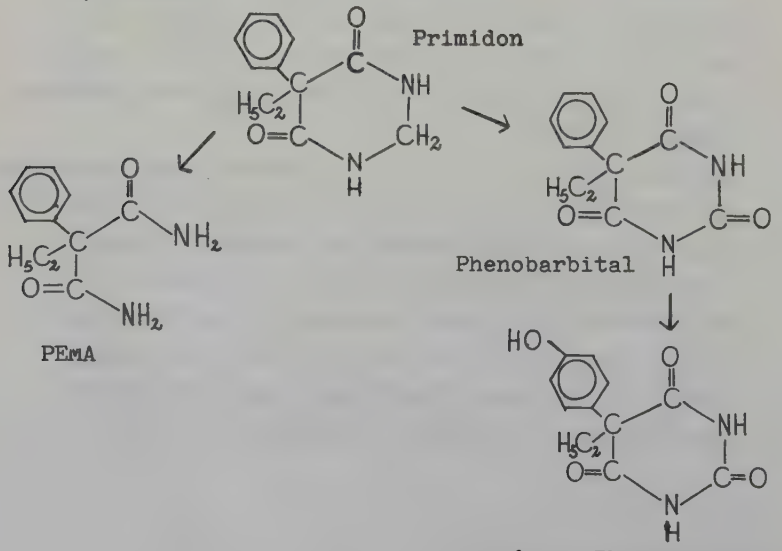
unterschiedlichen Methoden und Voraussetzungen bedingt sein.

3.2. Distribution

Über die Verteilung von Primidon und seinem Metaboliten PEMA (s.u.) sind kaum Daten bekannt. Das Verteilungsvolumen von PEMA, das Zavadil und Gallagher bestimmt haben, entsprach dem Gesamtkörperwasservolumen, das von Primidon war größer (46).
Untersuchungen über die Konzentration von Primidon im Liquor und im Speichel ergaben der Serumkonzentration entsprechende Konzentrationen. Daher wird angenommen, daß keine wesentliche Bindung von Primidon und PEMA an Proteine erfolgt (40).
Primidon passiert die Plazentarschranke (14).

3.3. Biotransformation

a) Chemie:



Im Körper wird Primidon zu zwei Metaboliten, Phenobarbital und Phenyläthylmalonamid, umgewandelt. Phenobarbital, das in der Leber durch Oxidation entsteht, wird z.T. mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure konjugiert ausgeschieden (16, 21).

b) Auftreten der Metabolite im Serum:

1. Phenobarbital:

   1956 fanden Butler und Waddell Phenobarbital im Serum eines Hundes, der täglich Primidon enthielt. Signifikante Mengen von Phenobarbital wurden daraufhin auch bei Menschen gefunden, die Primidon erhielten (22).

   Booker und Huisman hatten berichtet, daß Phenobarbital erst drei oder vier Tage nach Beginn einer Primidontherapie im Serum zu finden sei, ebenso fand Gallagher bei einer Patientin eine Zeitdauer von vier Tagen (7,21,29).

   In einer anderen Untersuchung von Gallagher war bei einem Patienten 11 Stunden nach der Primidonverabreichung Phenobarbital nachweisbar, ein Patient bildete kein Phenobarbital, bei ihm mußte Primidon wegen Intoxikationserscheinungen abgesetzt werden (46).

   Die Tatsache, daß bei Primidonmedikation Phenobarbital erst nach mehreren Tagen im Patientenserum erscheint, läßt annehmen, daß zunächst eine Enzyminduktion für diesen Stoffwechselweg stattfinden muß.

2. PEMA

   In Tierversuchen fand man bei Ratten, die mit Primidon behandelt waren, Kristallurie. Die Kristalle wurden als PEMA identifiziert (27).

Untersuchungen über Serumkonzentrationen von PEMA wurden bisher an 11 Patienten durchgeführt. PEMA erscheint 2 - 4 Stunden nach Primidongabe im Serum, erreicht die maximale Konzentration nach 7 - 8 Stunden, die Halbwertszeit beträgt 29 - 36 Stunden. Bei Langzeitmedikation mit Primidon finden sich konstante Serumkonzentrationen von PEMA, bei den untersuchten Patienten betrugen sie 10 und 12 mg/l (4, 22).

3. Verhältnis der Metabolite Phenobarbital zu Primidon:

Oleson und Dam (39) ersetzten bei Patienten unter Primidontherapie das Primidon durch Phenobarbital, bis sie gleiche Phenobarbitalspiegel wie unter Primidontherapie erreichten. Dabei stellten sie beim Vergleich von insgesamt 41 Patienten unter Primidonlangzeittherapie fest, daß 24,5% des gegebenen Primidon zu Phenobarbital umgewandelt wird (unter Annahme einer vollständigen Resorption). Im Primidon/Phenobarbitalverhältnis waren dosisabhängige Unterschiede zu erkennen, bei niedrigen Dosen (5 - 10 mg/kg) betrug der Primidonspiegel 28,6% der Phenobarbitalserumkonzentration, bei höheren Dosen (16 - 20 mg/kg) 22% (39).

Ein ähnliches Verhältnis fand Gardner-Thorpe (26) mit 1 : 4,4. Booker berichtet über einen Quotienten von 1 : 3, Müller Oerlinghausen von 1 : 4,48, Windorfer fand bei Kindern einen Wert von 1 : 4,8 (9, 37, 42).

Zusammenfassend stellen alle Autoren unter Langzeittherapie einen im Vergleich zum Primidonspiegel wesentlich höheren Phenobarbitalspiegel fest.

3.4. Exkretion:

Tierversuche lassen vermuten, daß Primidon unverändert durch die Niere ausgeschieden wird, ebenso PEMA (22). Phenobarbital wird zum Teil unverändert ausgeschieden oder in der Form konjugierter Derivate (45).
Etwas genauer untersuchten 1975 Zavadil und Gallagher die Exkretion von Primidon und seinen Metaboliten mit radioaktiv markiertem Primidon (46).
Bei einmaliger Verabreichung von Primidon waren nach 5 Tagen 75,5% der Dosis ausgeschieden, 85,5% als Primidon, 8,5% als PEMA, 2,8% als Phenobarbital. Bei Langzeittherapie bzw. Komedikation mit anderen Antiepileptika waren nach 5 Tagen 77,4% der Dosis ausgeschieden, 51,2% als Primidon, 36,2% als PEMA, 4,3% als Phenobarbital.
Ähnliches fanden Huismann (1968) und Kauffman (1977) (30, 29).
Nach längerer Therapie verändert sich also der Anteil des unverändert ausgeschiedenen Primidon zugunsten seiner Metabolite.

4. Serumspiegelbestimmungen von Primidon und Phenobarbital

Über Serumspiegelbestimmungen von Primidon und Phenobarbital gibt es relativ viele Untersuchungen, die allerdings unter unterschiedlichen Bedingungen gemacht wurden (kaum Mono-Therapie, meist Kombinationstherapie).

Die erreichten Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital korrelieren mit den verabreichten oralen Primidondosen, trotz erheblicher interindividueller Unterschiede (9, 19, 26, 42).
Von den Autoren werden übereinstimmend Serumkonzentrationen von 8 - 14 mg/l Primidon und 18 - 47 mg/l Phenobarbital angegeben (5, 6, 9, 19, 27).
Angaben in der Literatur über alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Serumkonzentrationen sind widerspruchlich. Booker (9) fand keine Unterschiede, während Travers bei Frauen bei gleicher Dosierung/kg niedrigere Serumkonzentrationen als bei Männern feststellte. Einen ähnlichen Trend bemerkten auch Gallagher und Baumel (19).
Beim Vergleich zweier im Handel befindlicher Präparate konnte von Borst und Lockwood kein signifikanter Unterschied in den Serumkonzentrationen festgestellt werden (10).
Als therapeutisch wirksamen Bereich gibt Windorfer Serumkonzentrationen von 4 - 14 mg/l Primidon an (42). Matthes fordert Primidonkonzentrationen von 5 - 15 mg/l (34).
Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß für eine wirksame Therapie die Höhe der Phenobarbitalserumkonzentration wesentlich ist (45).

5. Untersuchungen zur Antikonvulsiven Wirksamkeit von Primidon und seinen Metaboliten

Als Primidon in die antikonvulsive Therapie eingeführt wurde, war noch sehr wenig über seinen Metabolismus bekannt. Nachdem 1968 im Serum von

Patienten, die Primidon erhielten, Phenobarbital entdeckt wurde, mußte man sich fragen, ob die antikonvulsive Wirksamkeit von Primidon nicht auf das entstandene Phenobarbital allein zurückzuführen sei. In Tierversuchen und experimentellen klinischen Studien wurde versucht, diese Frage zu klären.

5.1. Tierexperimente:

Im Tierexperiment hat Primidon im Vergleich zu Phenobarbital bei gleicher Dosierung bei allen chemisch ausgelösten Krämpfen eine schwächere Wirkung als Phenobarbital (3, 17, 27), bei Elektroschockkrämpfen eine bessere. Bei gleichen Phenobarbitalserumkonzentrationen bietet Primidontherapie gegenüber einer Phenobarbitaltherapie einen besseren Schutz gegen chemisch ausgelöste Krampfe, der sich in einer längeren Zeitdauer bis zum Auftreten der Krämpfe unter entsprechender Medikation zeigt (25). PEMA hat in höheren Dosen eine antikonvulsive Wirkung per se, in den bei Primidontherapie entstehenden Konzentrationen hat es einen die Phenobarbitalwirkung verstärkenden Effekt (4).

5.2. Klinische Beobachtungen:

In mehreren Studien, in denen eine Primidontherapie durch eine Phenobarbitaltherapie mit gleichen Phenobarbitalserumkonzentrationen wie unter Primidontherapie ersetzt wurde, fanden sich keine Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit gemessen an der Anfallsfrequenz. Als Aquivalent angesehen wurden 250 mg Primidon und 50 mg Phenobarbital (28, 39, 20). Booker et al. verglichen 1970 zwei Gruppen epileptischer Patienten, wovon eine Gruppe als anfallsfrei galt, die andere nicht. Beide Gruppen

hatten dieselben durchschnittlichen Serumkonzentrationen an Primidon und Phenobarbital. Dosiserhöhung in der unkontrollierten Gruppe brachte keine Verringerung der Anfallshäufigkeit (7).
White, Plott et al. erhielten in einer Doppelblindstudie keinen Anhalt dafür, daß Primidon in der Behandlung von fokalen motorischen Anfällen oder psychomotorischen Anfallen besser wirksam sein soll als DPH oder Phenobarbital (41).
Im Gegensatz zum Tierexperiment bot Primidon beim Menschen keinen Schutz gegen Elektroschockkrampfe (27).

6. Interaktionen

1. Phenobarbital:

Von Phenobarbital ist bekannt, daß es den Metabolismus von Medikamenten in der Leber induziert, indem es die Synthese der mikrosomalen Enzyme der Leber stimuliert (18). Auf diesem Weg werden Cortisol, Dexamethason, Kontrazeptiva, Vitamin D, Phenylbutazon, Antipyrin, Chinin, Nortryptilin, Chlorpromazin, Doxicyklin, Digitoxin, Metopiron, Warfarin, Cumarin, Griseofulvin, DDT und u.a. auch Bilirubin beschleunigt abgebaut (39).
Tierexperimentell sieht man frühestens nach einem Tag ein Einsetzen des induktiven Effekts, die Erhöhung des Metabolismus von Medikamenten und körpereigenen Stoffen kann dabei mehrere Monate nach Absetzen anhalten (18).
Klinischen Berichten zu Folge halt der induktive Effekt beim Menschen einige Tage nach Absetzen des Phenobarbital an. Die induzierende Wirkung

ist dosisabhängig, bei Phenobarbitalserumkonzentrationen unter 7 mg/l wird sie selten gesehen, die Schwelle, ab wann eine Induktion stattfindet ist jedoch interindividuell verschieden (45). Weitere Mechanismen der Interaktion sind konkurrierende Eiweißbindungen im Blut, Absorptionshemmung anderer Medikamente im Magen-Darm-Trakt durch Phenobarbital, Veränderung der Leberdurchflußgeschwindigkeit (45).

2. Primidon:
Der Primidonmetabolismus wird gehemmt durch Sulthiam. Eine Beschleunigung wird von den Autoren übereinstimmend bei Carbamazepinmedikation angegeben. Zur Frage einer Induktion des Primidonmetabolismus durch Phenytoin, Primidon selbst und Phenobarbital existieren unterschiedliche Ergebnisse (2, 23, 36, 37, 46). Buxinutin soll ebenfalls den Primidonmetabolismus beschleunigen (37).

3. PEMA
PEMA hemmte im Tierversuch den Primidonmetabolismus (2).

7. Toxizität

Betrachtet man die Toxizität von Primidon, so kann man nicht trennen zwischen der von Primidon selbst, Phenobarbital und PEMA, da alle drei Substanzen im Blut vorhanden sind.

Tabelle 2:
Nebenwirkungen von Primidon:

Dosisabhangig:	Dosisunabhangig, systemisch:
a) akut	Dermatitis bullosa
Sedierung	Lupus Erythematodes (13)
Übelkeit	Blutdyskrasien (Thrombopenie,
Erbrechen	Aplastische Anämie)
Gangsstörungen	Lymphadenopathie,
Psychische Veranderungen	Lymphom (32)
(Lethargie)	makulopapulöses Exanthem
Psychosen	(vorubergehend)
b) chronisch	Radikulitis
Osteomalazie	
Folsäuremangel	

Die akuten, dosisabhangigen Nebenwirkungen verschwinden bei Fortsetzen der Therapie nach zwei bis drei Tagen, sie können durch eine einschleichende Dosierung sehr gering gehalten werden.
Die sedierende Wirkung wird von manchen Autoren allein auf Phenobarbital zurückgeführt, im Gegensatz dazu traten auch bei Patienten, die 500 mg Primidon erhielten, nach zwei Stunden Sedierung ein, zu einem Zeitpunkt, wo noch kein Phenobarbital im Blut vorhanden war (8, 13, 32).

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

III.1. Untersuchungen der Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital:

1.1. Methode und Fragestellung:

In der Untersuchung wurden Daten von Kindern zusammengestellt, die in der Zeit von September 1974 bis Januar 1977 in der Tübinger Universitätskinderklinik mit Primidon (Mylepsin, Liskantin) behandelt wurden und bei denen mindestens zwei Serumkonzentrationsbestimmungen innerhalb zwei bis vier Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme gemacht wurden. Die Bestimmung von Primidon wurde in der Kinderklinik Tübingen durchgeführt, sie erfolgte gaschromatographisch (11). Es handelt sich sowohl um ambulante wie auch teilweise um stationäre Patienten, bei denen nach den Akten kein Hinweis auf eine unregelmäßige Einnahme bestand.

Die Kinder erhielten 225 - 881 mg/m^2 Primidon (11 - 26 mg/kg) auf zwei bzw. drei Tagesdosen verteilt. Ihr Alter betrug zum Zeitpunkt der ersten Spiegelentnahme 1 1/2 bis 10 Jahre. Bei einem Teil der Kinder waren Serumkonzentrationsbestimmungen zu Beginn der Therapie durchgeführt worden, ein Teil der Kinder war schon mehrere Jahre vor Entnahme der Proben mit Primidon behandelt worden. Insgesamt konnten die Daten von 21 Kindern mit insgesamt 55 Serumkonzentrationsbestimmungen ausgewertet werden. Nicht ausgewertet wurden die Serumspiegel von Kindern,

bei denen die Einnahme der letzten Dosis länger als vier Stunden zurücklag.
Die vorhandenen Daten wurden unter folgenden Fragestellungen betrachtet:

1.) Besteht eine Korrelation zwischen Gesamttagesdosis von Primidon und den Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital?
2.) Wie verhält sich der Quotient von Primidon zu Phenobarbital?
3.) Wie groß sind die Unterschiede der Serumkonzentrationen innerhalb und zwischen den Kindern?
4.) Besteht ein Einfluß der Behandlungsdauer auf die Höhe der Serumkonzentrationen?
5.) Ab wann wird der Steady State erreicht?

1.2. Korrelation zwischen Gesamttagesdosen und Höhe der Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital: (Siehe Abb. 1, Abb. 2)

Bei der Regressionsrechnung (lineare Korrelation) ergaben sich für die Regressionsgeraden folgende Gleichungen:

$Y = A + BX$ Y-Achse: Serumkonzentration in mg/l
X-Achse: Dosis in mg/m^2 Körperoberfläche

a) Primidon:
$A = 4{,}288 \pm 3{,}17$ $R = 0{,}536$
$B = 0{,}179 \pm 0{,}0065$

b) Phenobarbital:
$A = 0{,}409 \pm 0{,}797$ $R = 0{,}533$
$B = 0{,}491 \pm 0{,}0050$

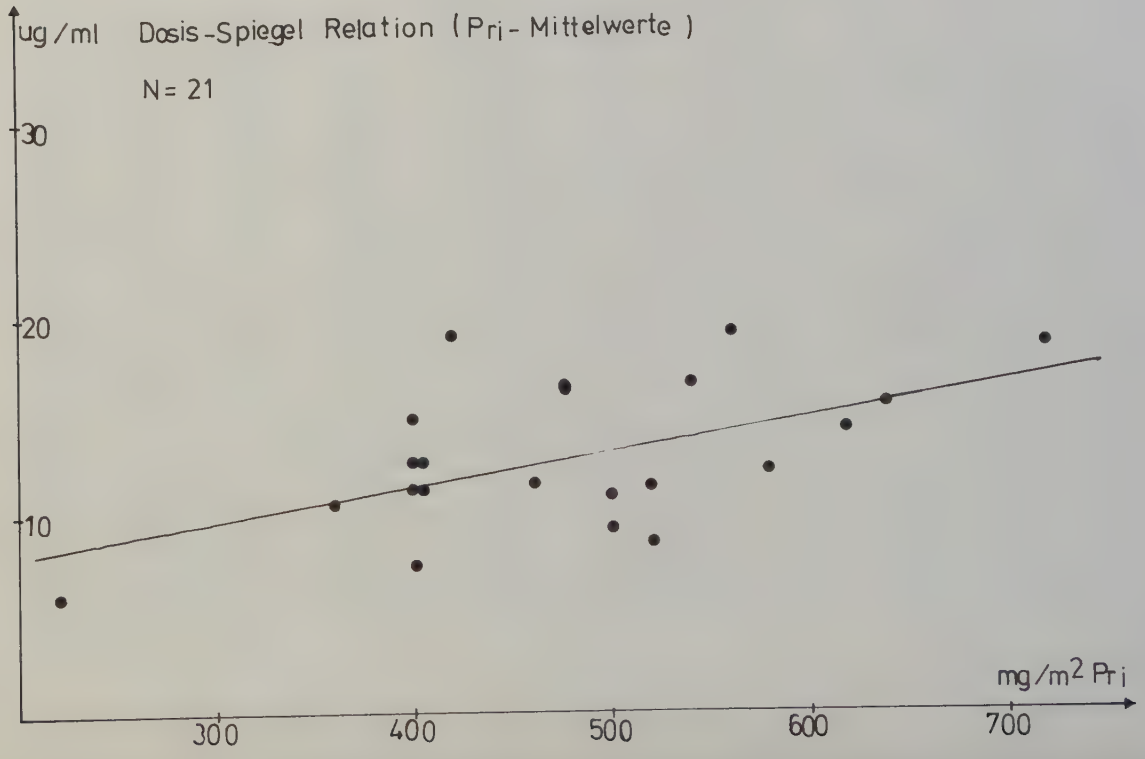
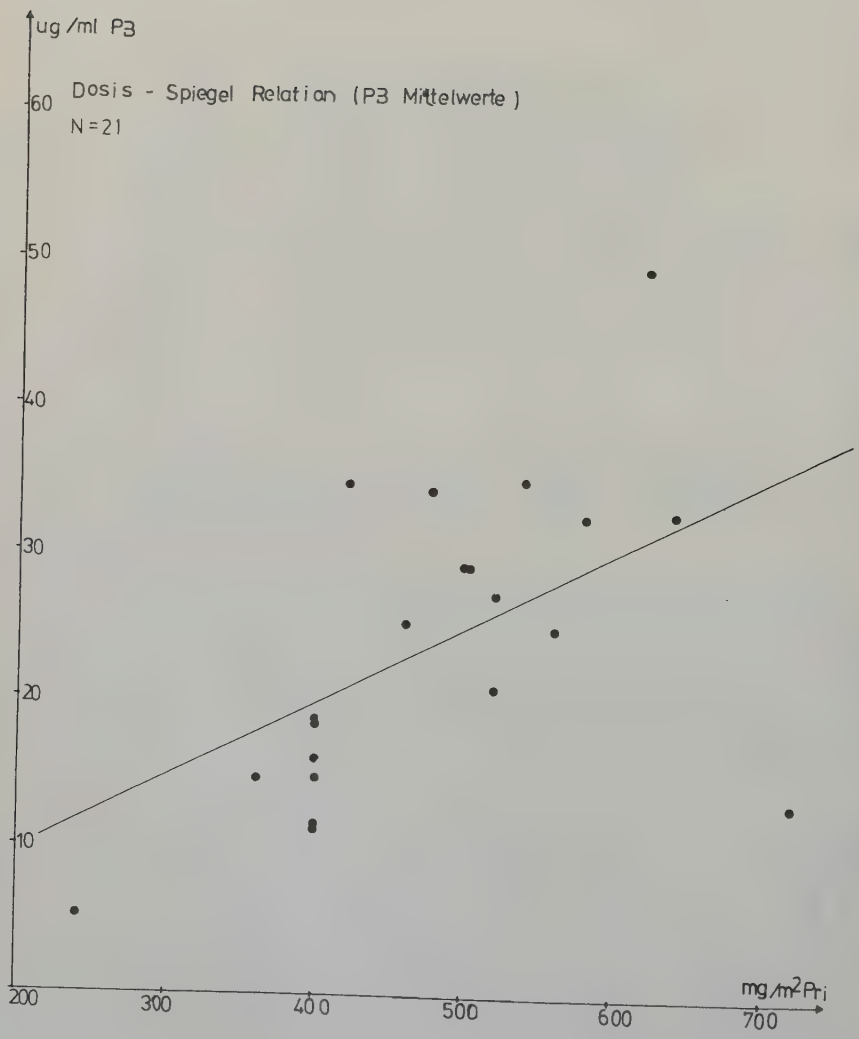

ug/ml
Dosis-Spiegel Relation (Pri- Mittelwerte)
N= 21
30
20
10
mg/m² Pri
300
400
500
600
700

Abb. 1

Abb. 2


ug/ml P3
Dosis - Spiegel Relation (P3 Mittelwerte)
N=21
60
50
40
30
20
10
200
300
400
500
600
700
mg/m²Pri

Beide Regressionsrechnungen waren signifikant ($p < 0,05$).

1.3. Wie verhält sich der Quotient von Primidon- zu Phenobarbitalkonzentrationen?

Der Quotient Primidon- zu Phenobarbitalserumkonzentrationen betrug im Mittel 0,603 (0,228 - 1,432). Bei der Varianzanalyse (Signifikanzniveau $p < 0,001$) schwankt der Quotient Primidon/Phenobarbital interindividuell mehr als intraindividuell (Varianz intraindividuell 25%). Eine Korrelation des Primidon/Phenobarbitalquotienten zur Gesamttagesdosis war nicht nachzuweisen.

1.4. Wie groß sind die Unterschiede der Serumkonzentrationen innerhalb und zwischen den Kindern?

Um der Frage nachzugehen, wieweit die Schwankungen der Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital bei gleicher Dosierung von der interindividuellen Variabilität abhängen, verglichen wir die Serumkonzentrationen der einzelnen Kinder mittels Varianzanalyse. Dazu bezogen wir die Serumkonzentrationen auf eine Dosis von 100 mg Primidon/m^2 (unter Annahme einer linearen Korrelation) und untersuchten sie auf ihre Unterschiede innerhalb und zwischen den Kindern. Hiermit ergab sich für Phenobarbital ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den Kindern, ebenso für den Primidon/Phenobarbitalquotienten, für Primidon selbst war dieser Unterschied nicht mehr signifikant. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Höhe des Phenobarbitalspiegels vom individuellen

Metabolismus eines Kindes abhängt. Man kann aber auch davon ausgehen, daß, wenn bei einem Individuum die Dosis verändert wird, sich der Quotient Primidon/Phenobarbital und damit das Verhältnis der beiden Serumspiegel zueinander nicht mehr wesentlich verändert.

1.5. Besteht ein Einfluß der Behandlungsdauer auf die Höhe der Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital?

Um den Einfluß der Behandlungsdauer auf die Serumkonzentrationen und den Primidon/Phenobarbital-Quotienten festzustellen, verglichen wir Anfangs- und Endwerte einzelner Patienten, die jeweils über eine bestimmte Zeit behandelt worden waren (Serumkonzentrationen jeweils bezogen auf eine Dosis von 100 mg Primidon/m^2). Außerdem verglichen wir die Gesamtheit der Proben, die nach Erreichen eines Steady State bis zu 6 Monaten nach Therapiebeginn entnommen worden waren, mit denen, die nach einer Behandlungsdauer von über 18 Monaten entnommen worden waren.

a) Beim Vergleich des Mittelwertes der Primidonserumkonzentration und Phenobarbitalserumkonzentration einer Gruppe, die weniger als sechs Monate behandelt worden war mit dem einer Gruppe, die länger als 18 Monate behandelt wurde, war zwischen der ersten und zweiten Gruppe kein Unterschied in den Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital nachzuweisen (N = 16).

b) Ebenso fand sich kein Unterschied in den Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital

bei fünf Kindern, bei denen im ersten Monat ihrer Therapie und im dritten/vierten Monat Serumkonzentrationsbestimmungen durchgeführt wurden (bei gleicher Dosierung).

c) Bei 6 Patienten, die eine Bestimmung nach fünfmonatiger oder längerer Behandlungsdauer hatten und eine weitere nach einem Intervall von 9 - 22 Monaten, war im Student-t-Test zwischen Serumkonzentration eins und zwei ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachzuweisen ($p > 0,05$). Jedoch stiegen bei fünf Patienten dieser Gruppe die Serumkonzentrationen bezogen auf eine Dosis von 100 mg Primidon/m^2 an (siehe Tabelle 3). Ein signifikanter Unterschied war zwischen den beiden Quotienten zu erkennen, er stieg im Verlauf der Therapie an.

Tabelle 3

Vergleich von Serumkonzentrationen mit einer Behandlungsdauer von über 19 - 22 Monaten:

1. Serumkonzentration:

	Primidon	Phenobarbital	Quotient
		mg/l pro 100 mg/m^2	
Nr. 1	0,018	0,038	0,476
Nr. 2	0,005	0,058	0,095
Nr. 3	0,014	0,045	0,315
Nr. 4	0,016	0,042	0,383
Nr. 5	0,032	0,073	0,44
Nr. 6	0,025	0,036	0,707

2. Serumkonzentration:

Nr. 1	0,049	0,061	0,805
Nr. 2	0,029	0,064	0,461
Nr. 3	0,021	0,048	0,434
Nr. 4	0,019	0,054	0,366
Nr. 5	0,028	0,049	0,59
Nr. 6	0,032	0,040	0,801

Zusammenfassend konnten wir keine signifikanten ($p > 0,05$) Veränderungen der Serumspiegel bei gleicher Dosis unter Langzeittherapie feststellen, jedoch waren in einer Gruppe bis auf eine Ausnahme die zweiten Werte sowohl der Phenobarbitalkonzentration als auch der Primidonkonzentration höher als der erste Wert.

Die Unterschiede des Quotienten, die sich in den Gruppen mit unterschiedlicher Behandlungsdauer ergaben, erwiesen sich ebenfalls als nicht signifikant (siehe Tabelle 4) bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$.

Tabelle 4

Quotient Primidon/Phenobarbital in Gruppen unterschiedlicher Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer:	10 Ta.-6 Mo.	6-12 Mo.	12-24 Mo.	24-36 Mo.
N	10	7	14	11
Quotient Pri/Pb	0,714	0,465	0,505	0,531
s^2	0,230	0,023	0,044	0,042

Behandlungsdauer:	36 - 48 Mo.	über 48 Mo.
N	5	8
Quotient Pri/Pb	0,850	0,848
s^2	0,281	0,122

Dennoch läßt sich die Tendenz erkennen, daß der Primidon/Phenobarbitalquotient im Verlauf einer langjährigen Primidontherapie ansteigen kann.

1.6. Ab wann wird der Steady State erreicht?

Aufgrund der verschiedenen Halbwertszeiten von Primidon und Phenobarbital erreichen die beiden Substanzen zu verschiedenen Zeiten den Steady State. Für die Therapie von Bedeutung ist, wann Phenobarbital sein Fließgleichgewicht erreicht hat.
Bei vier Patienten waren zu Beginn der Therapie Serumkonzentrationsbestimmungen von Primidon und Phenobarbital durchgeführt worden.

Tabelle 5
Verlauf von Serumkonzentrationen zu Beginn einer Primidontherapie:

Patient	Zeit nach Therapiebeginn	Primidon mg/l	Phenobarbital mg/l	Probenentnahme in h nach Einnahme
S.A.	14 Tage	10,5	27	3
	3 Monate	9,9	26,8	3 1/2
K.M.	9 Tage	12,3	11	3
	12 Monate	10,1	11,4	4
M.I.	4 Tage	5,3	4	15
	5 Wochen	18,4	14	2
	3 Monate	18,6	12	3
R.P.	2 Tage	6,2	4	-
	19 Tage	21,0	25	3 1/2
	5 Wochen	11,4	31	6 1/2

Bei einem dieser Patienten war schon am zweiten Tag der Primidontherapie Phenobarbital nachzuweisen, bei einem anderen am vierten Tag.
Zwei der Patienten hatten am 14. bzw. am 9. Tag nach Therapiebeginn den Steady State erreicht, eine Patientin stieg mit der Phenobarbitalkonzentration nach dem 19. Tag noch an.

2. Klinische Beobachtungen unter Primidontherapie

Bei 18 ambulanten Patienten im Alter von 2 - 13 Jahren, die mit Primidon behandelt wurden und bei denen Serumkonzentrationsbestimmungen durchgeführt wurden, wurde der Verlauf der Erkrankung vor und unter Therapie verfolgt und unter folgenden Gesichtspunkten betrachtet:

- Anamnese
- Anfallverlauf unter Primidontherapie
- EEG vor und während Therapie
- Verhaltensauffälligkeiten unter Therapie

Ergebnisse:

2.1. Fallbeschreibungen:

a) Patienten mit komplizierten Infektkrämpfen ohne und mit fokalen Zeichen im EEG
b) Patienten mit primär generalisierten Anfällen
c) Patienten mit fokalen Anfällen

a) Patienten mit komplizierten Infektkrämpfen ohne fokale Zeichen im EEG:

1. E.C., 6.4.67
   Diagnose: Komplizierte Infektkrämpfe
   Anamnese: Fa.: o.B.
   Ea.: Perinatal: Beckenendlage, postnatal o.B., frühkindliche Entwicklung unauffällig, neurologisch unauffällig.
   Erster Anfall mit 1 1/2 Jahren, antikonvulsiv eingestellt nach fünftem Infektkrampf im Alter von 3 1/2 Jahren auf 15 mg Primidon/kg Körpergewicht.

Befunde: EEG vor Therapiebeginn:
Abnorme Thetarhythmen, Dysrhythmie links betont, rasche generalisierte Spike Wave Ausbrüche maximal bis drei Sekunden, aktivierbar durch Hyperventilation, nicht durch Photostimulation.
Im Schlaf Dysrhythmie und mehrfach kurze generalisierte Ausbrüche irregulärer Spike Waves.
Serumkonzentrationen bei 220 mg/m^2,
6 Jahre nach Therapiebeginn:
Primidon: 6,3; 5,6 mg/l
Phenobarbital: 5,0; 5,4 mg/l
Beobachtungsdauer: 7 Jahre
Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig, keine wesentliche Änderung des EEG im Vergleich zu vorher.
Bemerkungen:
Trotz häufiger Infekte keine weiteren Anfälle unter Therapie. Nach 7 Jahren Primidontherapie im Alter von 10 1/2 Jahren abgesetzt.

2. R.S., 30.3.69
Diagnose: Gehäufte Fieberkrämpfe
Anamnese: Fa.: Keine Belastung bekannt
Ea.: Perinatal unauffällig, frühkindliche Entwicklung unauffällig, gehäuft Infekte.
Erster Anfall im Alter von 6 Monaten (aton. GM), im Alter von 5 Jahren antikonvulsiv eingestellt mit 19 mg Primidon/kg nach 7. Anfall.

Befunde: EEG vor Therapiebeginn:
Wach: Allgemeine Dysrhythmie, generalisierte Spike Wave Ausbrüche, die durch Hyperventilation aktivierbar sind, nicht durch Photostimulation. Im Schlafstadium B rasche irreguläre Spike Wave Ausbrüche.
Serumkonzentrationen bei 420 mg/m^2 nach zweijähriger Therapie:
Primidon: 6,0; 8,4; 7,9 mg/l
Phenobarbital: 19; 17; 18,2 mg/l
Beobachtungsdauer: 3 Jahre
Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig,
EEG:Wach: geringere Dysrhythmie, zusätzlich mittelgradig bis starke Betaüberlagerung.

3. W.C., 24.7.75
Diagnose: Gehäufte Infektkrämpfe bei beiderseitiger familiärer Belastung.
Anamnese: Fa.: Cousinen väterlicherseits und mütterlicherseits hatten Infektkrämpfe.
Ea.: Perinatal o.B., frühkindliche Entwicklung o.B. Vier Infektkrämpfe im Alter von 14 Monaten bis 5 1/2 Jahren, antikonvulsiv eingestellt nach 6. Infektkrampf mit 7 1/2 Jahren auf 23 mg/kg Primidon.
Befunde: Neurologisch unauffällig, I.Q. 98.
EEG:Wach: Abnorme Thetarhythmen, einzelne irreguläre, generalisierte, rasche Spike Wave Ausbrüche, die durch Hyperventilation gering aktiviert werden, nicht durch Photostimulation.
Serumkonzentrationen bei 520 - 480 mg/m^2 nach 2 - 4 jähriger Therapie:
Primidon: 7,8; 31; 21,9 mg/l

Phenobarbital: 24; 12; 12,9 mg/l

Beobachtungsdauer: 4 Jahre

Unter Primidon anfallfrei, im Verhalten erscheint die Patientin psychisch verlangsamt. Im EEG: Zunahme der Betaüberlagerung.

Bemerkungen:

Diskrepanz zwischen der Betaüberlagerung und Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital. Mit 10 Jahren bei EEG-Ableitung Absence.

4. M.S., 5.5.70

Diagnose: Komplizierte Fieberkrämpfe bei perinataler und familiärer Belastung.

Anamnese: Fa.: Mutter hatte bis zum 10. Lebensjahr Grand Mal.

Ea.: Perinatal: Übertragung, zweiter Zwilling, postnatale Asphyxie, 6 Wochen im Inkubator, Infektneigung, motorische und sprachliche Entwicklung verzögert. Erster Anfall im Alter von 5 Jahren (ton. Grand Mal.), antikonvulsiv eingestellt nach zweitem Anfall vier Wochen später mit 25 mg/kg Primidon.

Befunde: Neurologisch feinmotorische Störung im Bereich der Beine linksbetont.

EEG: Abnorme Thetarhythmen, keine Aktivierung unter Hyperventilation.

Serumkonzentrationen nach fünfmonatiger bis zweijähriger Therapie bei 375 mg/kg Primidon.

Primidon: 8,8; 18,3; 15,0; 13,2 mg/l

Phenobarbital: 30,1; 37; 27,9; 23 mg/l

Beobachtungsdauer: 2 Jahre

Unter Primidon anfallfrei, unauffälliges Verhalten,

Pat. sei guter Schüler, EEG unverändert bis auf geringe bis mittelgradige Betaüberlagerung

Bemerkungen:

Keine Veränderung der Betaüberlagerung bei Spiegeldifferenz.

5. S.A., 27.9.72

Diagnose: Komplizierte Infektkrämpfe bei fraglicher familiärer Belastung.

Anamnese: Fa.: Bruder des Vaters hatte Epilepsie nach Meningitis.

Ea.: Perinatal: Kurze Asphyxie. Frühkindliche Entwicklung o.B., erster Infektkrampf im Alter von 10 Monaten, antikonvulsiv eingestellt nach dem fünften Infektkrampf im Alter von 1 3/4 Jahren auf 250 mg Primidon/die.

Befunde: Neurologisch unauffällig.

EEG: Wach: Instabile Grundaktivität, geringe okzipitale Dysrhythmie, abnorme Thetarhythmen, biokzipitale Deltarhythmen, keine hypersynchronen Potentiale.

Serumkonzentrationen nach zweijähriger Therapie bei 380 - 400 mg/kg Primidon:

Primidon: 7,8; 31; 21,9 mg/l

Phenobarbital: 24; 12; 12,9 mg/l

Beobachtungsdauer: 4 Jahre

Unter Primidon zwei Infektkrämpfe, Verhalten im ersten halben Jahr unruhig. Im EEG kein wesentliche Änderung außer geringer Betaüberlagerung.

6. L.K., 1.9.69

Diagnose: Komplizierter Infektkrampf bei familiärer und perinataler Belastung.

Anamnese: Fa.: Mutter fraglich retropulsiv Petit Mal als Kind.

Ea.: Perinatal: Gestose, Hypotrophie. Frühkindliche Entwicklung unauffällig, rezidivierende Harnwegsinfekte. Neurologisch geringfügige Störung der Feinkoordination links.
Komplizierte Infektkrämpfe mit 4 9/12 Jahren, danach antikonvulsiv eingestellt auf 16 mg/kg Primidon.

Befunde: EEG: Wach: Allgemeine Dysrhythmie mit eingelagerten raschen irregulären Spike Waves. Im Schlaf vereinzelt irreguläre Spike Waves.

Serumkonzentrationen bei 740 - 480 mg/m^2 Primidon nach über viermonatiger Therapie:
Primidon: 4,2; 27,1; 10; 15,7; 12,2 mg/l
Phenobarbital: 44; 80; 38,2; 34; 34,4 mg/l

Beobachtungsdauer: 3 Jahre

Unter Primidon anfallfrei, Verhalten bei Therapiebeginn etwas verlangsamt, im EEG mittelgradige bis starke Betaüberlagerung, keine HSP.

Bemerkungen: Bei einem Phenobarbitalspiegel von 80 mg/l keine Bewußtseinsbeeinträchtigung, etwas enthemmt (s. Abb. 4).

7. N.I., 24.7.75

Diagnose: Komplizierter Infektkrampf (langdauernd) bei familiärer und perinataler Belastung.

Anamnese: Fa.: Mutter hatte Infektkrämpfe.

Ea.: Geboren in der 36. Schwangerschaftswoche, hypotroph, Sektio aus mütterlicher Indikation. Frühkindliche Entwicklung o.B. Erster Anfall mit 17 Monaten bei Exanthema subitum. Antikonvulsiv eingestellt auf 21 mg/kg Primidon.

Befunde: Neurologisch unauffällig, altersgemäß.
EEG: Wach: Geringe Dysrhythmie, abnorme Thetarhythmen, Dysrhythmie im Schlaf, kein fokaler Befund.
Serumkonzentrationen bei 440 - 560 mg/m^2 Primidon:
Primidon: 5,3; 18,4; 20,4 mg/l
Phenobarbital: 4; 14,4; 11,4 mg/l

Beobachtungsdauer: 1 Jahr
Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig, bei Serumkonzentrationen von 20,4 mg/l Primidon und Phenobarbital von 11,4 mg/l keine Betaüberlagerung im EEG.

Bemerkungen: Primidonkonzentrationen sind höher als Phenobarbitalkonzentrationen.

Patienten mit komplizierten Infektkrämpfen und fokalen Zeichen im EEG:

8. D.S., 24.9.67
Diagnose: Komplizierte Infektkrämpfe, Hemi-Grand Mal links.
Anamnese: Fa.: o.B.
Ea.: Mit 1 1/2 Jahren Commotio. Frühkindliche Entwicklung unauffällig, erster Anfall mit 2 Jahren, antikonvulsiv eingestellt nach dem zweiten Anfall im Alter von 3 Jahren auf 11 mg/kg Primidon.
Befunde: Neurologisch geringfügige Störung der Feinkoordination links.

EEG: Wach: Altergemäßer Grundrhythmus, konstant nachweisbarer fokaler Befund mit scharfen Wellen rechts parietotemporal, aktivierbar durch Hyperventilation und Photostimulation. Einmal generalisierte rasche irreguläre Spike Waves unter Hyperventilation und im Schlafstadium B/C.

Serumkonzentrationen bei 380 mg/m^2 nach zwei- und dreijähriger Therapie:
Primidon: 17,6; 11,3 mg/l
Phenobarbital: 15,6; 18,2 mg/l

Beobachtungsdauer: 3 Jahre

Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig, gute Schulleistungen. Im EEG Abnahme der HSP, keine Betaüberlagerung.

Bemerkungen:
Dosis eigenmächtig reduziert, nach dreijähriger Anfallfreiheit Therapie beendet.

9. S.A., 7.11.71

Diagnose: Komplizierte Infektkrämpfe bei familiärer Belastung.

Anamnese: Fa.: Mutter hatte bis zum 10. Lebensjahr Grand mal.
Ea.: Perinatal: Mangelgeburt, Mutter hatte Prätoxikose und Nephrose. Frühkindliche Entwicklung unauffällig, mit einem Jahr Commotio. Erster Anfall mit 14 Monaten, zweiter Anfall drei Monate später, danach antikonvulsiv eingestellt auf 23 mg/kg Primidon.

Befunde: Neurologisch unauffällig.
EEG: Wach: Allgemeine Dysrhythmie, abnorme Thetarhythmen, im Schlaf abnorme Rhythmisierung.

Serumkonzentrationen bei 440 - 400 mg/m^2 nach 1 1/2 - 4 Jahren Therapie:
Primidon: 12,2; 13; 17,8 mg/l
Phenobarbital: 16; 15,6; 22,1 mg/l

Beobachtungsdauer: 4 Jahre

Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig. Im EEG irreguläre Spike Waves, Zunahme der HSP und fokaler Befund. Mittelgradige Betaüberlagerung.

10. M.M., 13.9.73

Diagnose: Komplizierte Infektkrämpfe bei familiärer Belastung.

Anamnese: Fa.: Mutter und Schwester hatten Infektkrämpfe.
Ea.: Perinatal leichte Asphyxie, frühkindliche Entwicklung unauffällig, erster Anfall im Alter von 2 Jahren, kurz darauf weitere Infektkrämpfe, antikonvulsiv eingestellt im Alter von 2 Jahren auf 26 mg/kg Primidon.

Befunde: Neurologisch unauffällig.
EEG: Rechts temporal im Wachzustand hypersynchrone Potentiale, im Einschlafen und Schlafstadium B generalisierte, rasche irreguläre Spike Waves und einzelne HSP okzipital.
Serumkonzentrationen bei 400 mg/m^2 nach 3 bis 10 monatiger Therapie:
Primidon: 4,1; 7,5 mg/l
Phenobarbital: 19; 13,8 mg/l

Beobachtungsdauer: 2 Jahre

Unter Primidon zwei kurzdauernde Adversivanfälle, Verhalten sehr umtriebig. Im EEG geringer Einfluß auf Spike Waves. Geringe Betaüberlagerung.

11. O.J., 20.5.64

Diagnose: Komplizierte Infektkrämpfe mit fokalen Symptomen.

Anamnese: Fa.: o.B.

Ea.: Geboren in der 38. Schwangerschaftswoche, hypotroph, Mutter hatte Gestose. Frühkindliche Entwicklung leicht verzögert, dystroph. Erster Anfall mit 2 1/2 Jahren. Hatte bis zum 7. Lebensjahr Diphenylhydantoin. Therapiebeginn mit Primidon im Alter von 8 Jahren, nachdem erneut zwei Anfälle aufgetreten waren (Dosis 26 mg/kg).

Befunde: Neurologisch Hemisymptomatik rechts, beiderseits Gesichtsfeldeinschränkung.

EEG: Wach: Herd hypersynchroner Potentiale rechts parietookzipital, aktivierbar durch Photostimulation. Links davon unabhängiger weniger aktiver Herdbefund.

Serumkonzentrationen bei 370 mg/m^2 nach 3 1/2 bis 4 Jahren Therapie:
Primidon: 7,3; 8,6; 7,7; 6,3 mg/l
Phenobarbital: 19; 21,5; 18,8; 19,3 mg/l

Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig, mittelmäßiger Schüler. Im EEG gering ausgeprägte Betaüberlagerung.

b) Patienten mit primär generalisierten Anfällen:

12. E.R., 4.2.73

Diagnose: Grand Mal ohne Infekt bei familiärer und perinataler Belastung.

Anamnese: Fa.:Mutter hatte mit 2 Jahren Grand Mal

Ea.:Perinatal: Vakuumextraktion, postnatal zyanotisch. Frühkindliche Entwicklung

unauffällig, erster Anfall (Grand Mal) im Alter von 9 Monaten, antikonvulsive Einstellung auf 22,7 mg/kg Primidon mit 20 Monaten bei Pneumonie aufgrund von EEG-Veränderungen.

Befunde: Neurologisch unauffällig.

EEG: Abnorme Thetarhythmen im Wachzustand, rasche irreguläre Spike Waves im Schlaf.

Serumkonzentrationen bei 430 - 200 mg/m^2, 3 Monate bis 3 Jahre unter Therapie:
Primidon: 4,4; 4,2; 20,5; 30,9; 8,2 mg/l
Phenobarbital: 12; 11,8; 11; 12,9; 5,7 mg/l

Beobachtungsdauer: 3 Jahre

Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig. Im EEG mittelgradig- starke Betaüberlagerung, die nicht mit Barbituratspiegel korreliert.

Bemerkungen: Bei 40 °C (Primidon 4,4, Phenobarbital 12 mg/l) kein Anfall. EEG Abb. 5.

13. M.M., 28.1.67

Diagnose: Aufwach-Grand Mal, geringe Hirndysfunktion mit Teilleistungsstörung.

Anamnese: Fa.:o.B.

Ea.:Perinatal o.B., frühkindliche Entwicklung: Leicht verzögerte Sprachentwicklung. Mit 5 1/2 Jahren Commotio. Mit 8 Jahren 2 - 3 mal/Monat aton. Aufwach-Grand Mal. Eingestellt auf 17 mg/kg Primidon.

Befunde: Neurologisch geringe Koordinationsstörung, I.Q. 93, Teilleistungsschwäche Lesen-Schreiben.

EEG: Geringe allgemeine Dysrhythmie, einzelne hypersynchrone Potentiale im Wachzustand,

die nicht durch Hyperventilation aktiviert werden.

Serumkonzentrationen bei 380 mg/m^2 nach 1 - 2 Jahren Therapie:
Primidon: 7,7; 5,6 mg/l
Phenobarbital: 13; 10 mg/l

Beobachtungsdauer: 2 Jahre

Unter Primidon anfallfrei, Verhalten: Seit antikonvulsiver Therapie haben sich Schulschwierigkeiten gebessert. Im EEG geringe bis mittelgradige Betaüberlagerungen unverändert vor und nach Therapiebeginn.

14. I.B., 21.11.60

Diagnose: Primär generalisierte Anfälle (Aufwach-Grand Mal und bilaterale Myoklonien im Schlaf)

Anamnese: Fa.:o.B.
Ea.:Perinatal o.B., frühkindliche Entwicklung unauffällig. Erster Anfall im 3. Lebensjahr, hatte einmal pro Monat einen Anfall. Therapiebeginn mit 10 1/2 Jahren (250 mg/die, dann Steigerung auf 500 mg/die = 14 mg/kg Primidon).

Befunde: Neurologisch unauffällig.
EEG: Abnorme Thetarhythmisierung im Wachzustand, die durch Hyperventilation und im Einschlafen aktiviert wird.

Serumkonzentrationen bei 430 mg/m^2 Primidon nach drei- bis vierjähriger Therapie:
Primidon: 10,5; 7,5 mg/l
Phenobarbital: 3; 2 mg/l

Beobachtungsdauer: 6 Jahre

Unter Primidon ein Anfall nach Auslassen der Medikation.
Verhalten: Pat. hat auf Primidon mit

starker Müdigkeit reagiert, die sich vier Wochen nach Therapiebeginn ohne Dosisänderung gebessert hat.
Im EEG geringe Betaüberlagerung.

Bemerkungen: Trotz des geringen Phenobarbitalspiegels von 2 und 3 mg/l trat unter Therapie kein Anfall auf. Der Primidonspiegel ist höher als die Phenobarbitalserumkonzentration.

15. H.A., 18.8.69

Diagnose: Primär generalisiertes Anfallsleiden bei familiärer Belastung.

Anamnese: Fa.: Cousine des Vaters hatte Grand Mal, ein jüngerer Bruder hatte einen Fieberkrampf.
Ea.:Geburt in der 38. Schwangerschaftswoche, Nabelschnurumschlingung, leichte Asphyxie. Frühkindliche Entwicklung leicht verzögert, mit 7 Jahren Commotio. Erster Anfall im Alter von 8 Jahren, danach antikonvulsiv eingestellt mit 320 mg/m^2 Primidon.

Befunde: Neurologisch geringe Koordinationsstörung, I.Q. 81, Zeichen geringer Hirndysfunktion.
EEG: Wach: Einzelne, irreguläre Spike Waves, aktivierbar durch Hyperventilation und im Einschlafen.
Serumkonzentrationen bei 318 mg/m^2:
Primidon: 21,3; 8,3; 14,8; 3,2 mg/l
Phenobarbital: 35,5; 35,6; 36; 10,4 mg/l

Beobachtungsdauer: 1/2 Jahr

Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig, im EEG mittelgradige Betaüberlagerung.

c) Patienten mit fokalen Anfällen:

16. R.F., 25.12.70

Diagnose: Komplizierter Infektkrampf, später fokaler Anfall bei fraglicher familiärer Belastung.

Anamnese: Fa.: Vater hatte eine fragliche Absence.
Ea.: Perinatal unauffällig, frühkindliche Entwicklung unauffällig. Erster Anfall mit 1 1/2 Jahren bei Fieber (linksbetonter Grand Mal), mit 3 1/2 Jahren partialer Anfall mit Automatismen, linksbetont. Eingestellt im Alter von 3 1/2 Jahren auf 22,5 mg/kg Primidon.

Befunde: Neurologisch unauffällig.
EEG: Hypersynchrone Potentiale rechts und links parietotemporal, unabhängig voneinander auftretend.
Serumkonzentrationen bei 520 mg/m^2 nach 1 Jahr Therapie:
Primidon: 12; 10,5 mg/l
Phenobarbital: 22,5; 19 mg/l

Beobachtungsdauer: 3 Jahre

Unter Primidon ein Anfall nach Auslassen der Medikamenteneinnahme, Verhalten aggressiver als vor Therapie (evtl. milieubedingt).
Im EEG seltener HSP, mittelgradige Betaüberlagerung.

17. S.E., 1.4.68

Diagnose: Grand Mal bei perinataler Belastung, mit fokalen Zeichen im EEG neben irregulären Spike Waves.

Anamnese: Fa.: Mutter hatte als Kleinkind cerebralen Anfall.

Ea.: Perinatal postmatur, vakuumextraktion. Frühkindliche Entwicklung unauffällig, erster Anfall im Alter von 4 Jahren (partial), zweiter Anfall drei Tage nach dem ersten (ton. Grand Mal). Danach antikonvulsiv eingestellt auf 19 mg/kg Primidon.

Befunde: Neurologisch unauffällig.

EEG: Wach: Konstante hypersynchrone Potentiale rechts, generalisierte, irreguläre, rasche Spike Waves, die deutlich im Einschlafen, weniger durch Hyperventilation aktivierbar sind.

Serumkonzentrationen bei 540 mg/m^2 nach 3 1/2 bis 4 Jahren Therapie:
Primidon: 19; 21,7; 7,6; 16,4; 8,2 mg/l
Phenobarbital: 25,5; 27,6; 21,9; 21,1; 15,3 mg/l

Beobachtungsdauer: 5 Jahre

Unter Therapie anfallfrei, Verhalten langsam und "verträumt".
Im EEG seltener hypersynchrone Potentiale, geringe Betaüberlagerung bei Primidon = 19 und Phenobarbital = 25 mg/l.

18. M.R., 29.11.68

Diagnose: Komplizierter Infektkrampf mit nachfolgendem Aufwach Grand Mal ohne Infekt, bei familiärer Belastung mit Fieberkrämpfen und fokalen Symptomen im EEG. Fragliche DPH-Allergie.

Anamnese: Fa.: Cousine väterlicherseits hatte Fieberkrämpfe.

Ea.: Geboren in der 38. Schwangerschafts-

woche, frühkindliche Entwicklung unauffällig. Erster Anfall mit 4 1/12 Jahren, zweiter mit 4 1/2 Jahren, danach antikonvulsiv eingestellt auf 22 mg/kg Primidon

Befunde: Neurologisch unauffällig.

EEG: Geringe bis mittelgradige allgemeine Dysrhythmie, irreguläre Grundaktivität. Rechts betont parietotemporal hypersynchrone Potentiale und Verlangsamung, links davon unabhängig scharfe Wellen, die unter Hyperventilation und im Einschlafen gering zunehmen.

Serumkonzentrationen bei 440 - 400 mg/m^2 Nach 1 1/2 bis insgesamt 4 Jahren Therapie:
Primidon: 11; 11; 15; 13; 11,8; 9,7 mg/l
Phenobarbital: 25; 20; 26; 24,7; 20; 18 mg/l

Beobachtungsdauer: 4 Jahre

Unter Primidon anfallfrei, Verhalten unauffällig, gute Schulleistungen, im EEG geringe Beta-Überlagerung.

2.2. Tabellarische Zusammenstellung des Primidoneffekts:

Nr.	Name	Anfälle	Betaaktivität	HSP	Verhalten
1	E.C.	keine	keine	-	o.B.
2	R.S.	keine	++/+++	Ø	o.B.
3	W.C.	keine	++/+++	Ø	verlangsamt
4	M.S.	keine	+/++	Ø	o.B.
5	S.A.	zwei	+	Ø	o.B.
6	L.K.	keine	++/+++ zunehmend	Ø	bei Therapiebeginn verlangsamt
7	N.I.	keine	unverändert	Ø	o.B.
8	D.S.	keine	unverändert	-	o.B.
9	S.A.	keine	++	+	o.B.
10	M.M.	zwei	+	Ø	umtriebig
11	O.J.	keine	+	-	o.B.
12	E.R.	keine	++/+++	Ø	o.B.
13	M.M.	keine	unverändert	Ø	Schulschwierigk. gebessert
14	I.B.	einer nach Auslassen	+	Ø	Müdigkeit zu Therapiebeginn
15	H.A.	keine	++	Ø	o.B.
16	R.F.	einer nach Auslassen	++	-	aggressiv
17	S.E.	keine	+	-	gelegentlich langsam
18	M.R.	keine	+	-	o.B.

HSP: Hypersynchrone Potentiale: - Abnahme
+ Zunahme
Ø unverändert

Betaaktivität: + geringgradig
++ mittelgradig
+++ stark

2.3. Anfallsverlauf bei den verschiedenen Patienten

Unter regelmäßiger Therapie waren 16/18 Kinder anfallfrei.
Anfälle hatte das Kind S.A. (Fall 5). Hier trat 2 Monate nach Therapiebeginn mit 250 mg Primidon im Alter von 2 Jahren bei Varizellen ein Krampfanfall auf, ein weiterer im Alter von 3 1/2 Jahren bei 40 °C (Primidonserumkonzentration 12,2 mg/l, Phenobarbitalserumkonzentration 16 mg/l). Die bei dem anderen Patienten (Fall 10) beobachteten Anfälle traten bei Primidonserumkonzentration von 4,1 mg/l und einer Phenobarbitalserumkonzentration von 19 mg/l auf.
Bei den 16 Kindern, die anfallfrei geblieben waren, lagen die Primidonserumkonzentrationen zwischen 4,2 und 31 mg/l und die Phenobarbitalserumkonzentrationen zwischen 5 und 80 mg/l. Zwei Patienten von diesen 16 hatten nach dreitägigem Auslassen der Medikation Krampfanfälle.
Bei den Kindern dieser Untersuchung war keine eindeutige Korrelation zwischen Höhe der Serumspiegel und Anfallfreiheit vorhanden. Es war schon bei sehr niedrigen Serumkonzentrationen (Fall 1 und 14) von Primidon und Phenobarbital Anfallfreiheit zu erreichen, es kam aber auch bei mittleren Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital (Fall 5 und 10) zu weiteren Krampfanfällen.

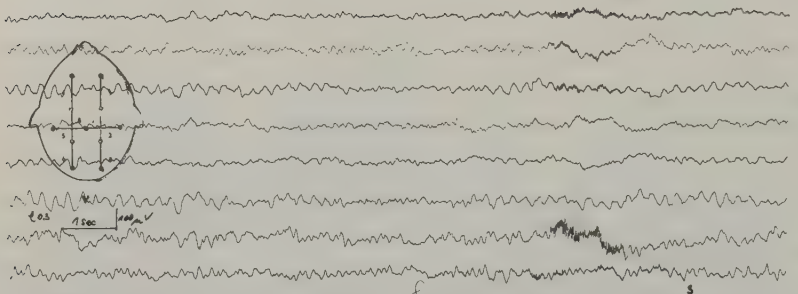
2.4. EEG vor und während Primidontherapie

(s. Abb. 3 - 5)

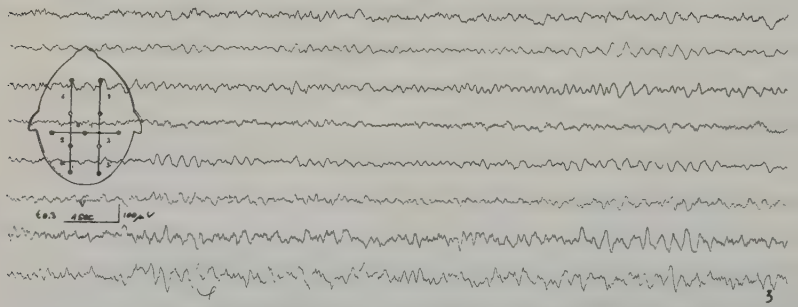
Die EEG-Kurven (insgesamt 159) der 18 Kinder wurden nach Randomisierung blind, d.h. ohne Kenntnis der jeweilig

Abb. 3

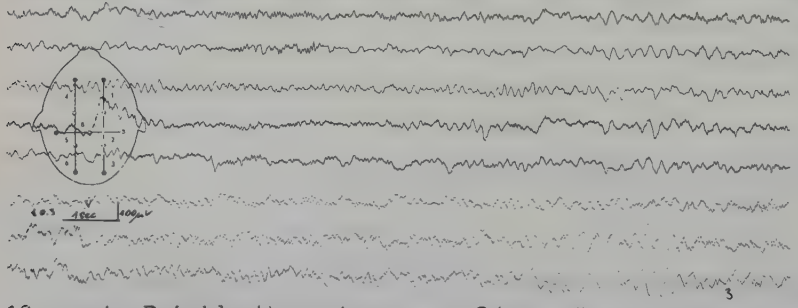
M.S., weiblich, Alter 5 Jahre. Komplizierte Infektkrämpfe.



vor Therapie, wach: 7,5/sec. Grundrhythmus, eingelagert bioccipital Thetarhythmen, keine Betaaktivität.



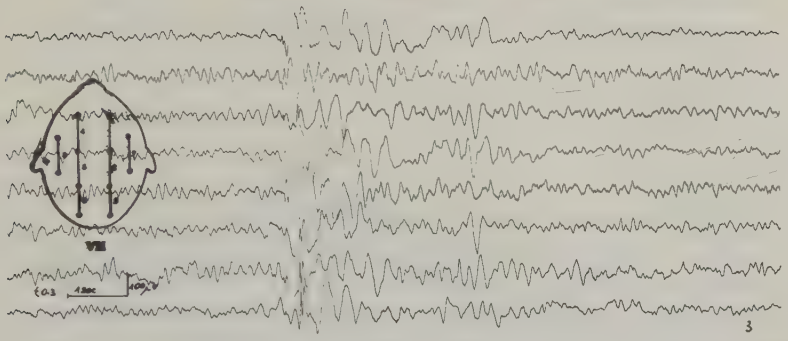
5 1/2 Mo. Primidontherapie, 25 mg/kg. Wach: 7,5 sec. Grundrhythmus. Geringe Betaüberlagerung. Pri. 18 mg/l, Pb. 37 mg/l.



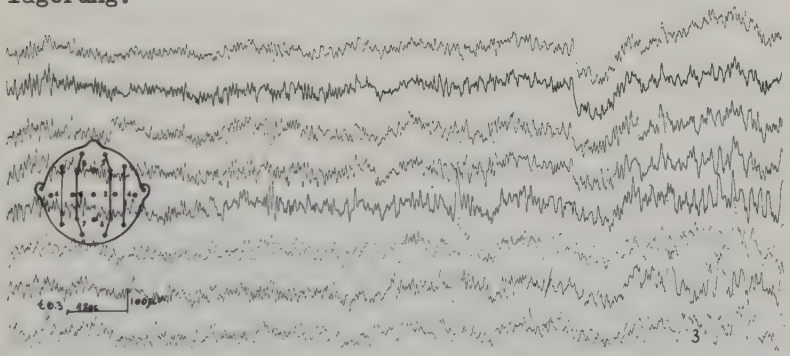
12 Monate Primidontherapie, wach: 8/sec. Grundrhythmus. Geringe allgemeine Betaüberlagerung. Pri. 15 mg/l, Pb. 27 mg/l.

Abb. 4

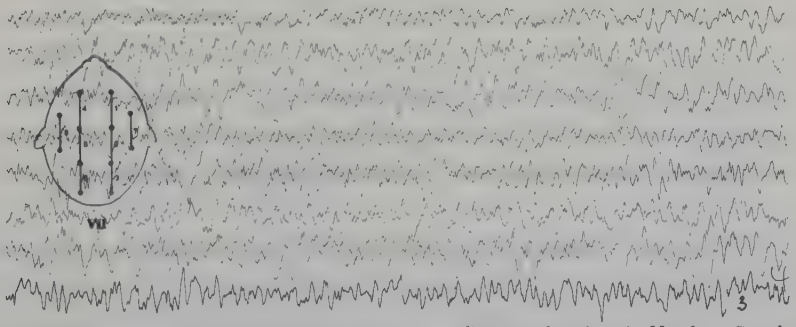
L.K., weibl., 5 Jahre. Komplizierter Infektkrampf.



vor Therapie: Wach, 7 - 8/sec. Grundrhythmus. Eingelagert generalis. Ausbruch irreg., rascher Spike Waves, keine Betaüberlagerung.



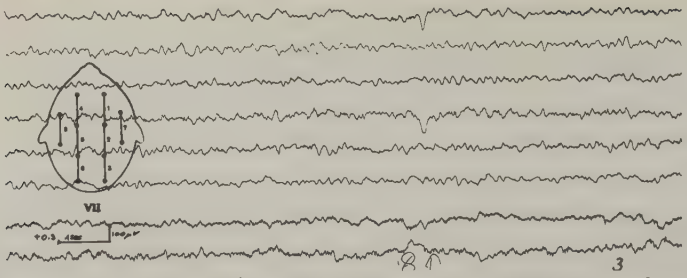
12 Monate Primidontherapie, 27 mg/kg. Wach:Starke allgemeine Betaüberlagerung. Eingelagert steile Potentiale par.-temp. Pri. 27 mg/l, Pb. 80 mg/l.



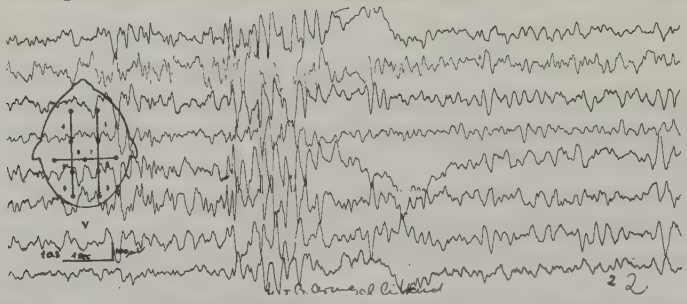
Primidon seit 3 Wochen auf 21 mg/kg reduziert:Wach: Gering bis mittelgradige allgem. Betaüberlagerung. Grundrhythmus verlangsamt auf 6,5/sec. Pri. 10 mg/l, Pb. 38 mg/l.

Abb. 5

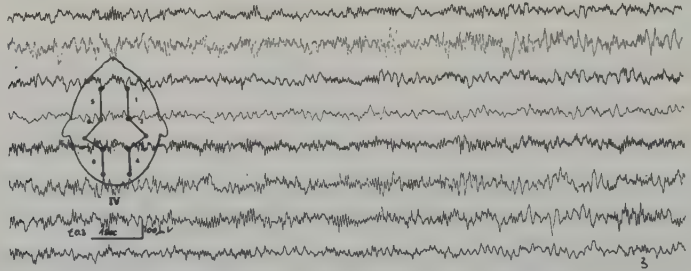
R.E., männlich, Alter 20 Monate. Grand Mal.



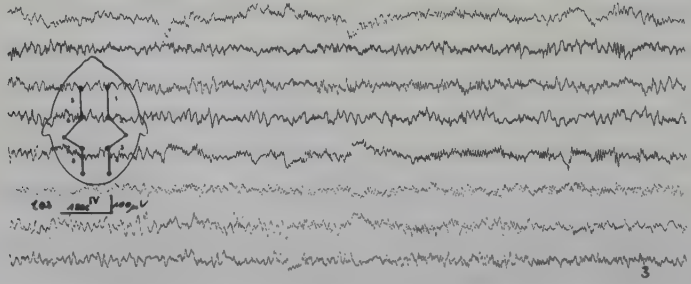
vor Therapie: Wach: 7/sec. Rhythmus. Keine Betaüberlagerung.



vor Therapie: Einschlafphase: Generalis. Ausbruch rascher, irreg. Spike Waves.



10 Mo. Primidon, 23 mg/kg: Wach. Starke Betaüberlagerung, 8/sec. Grundrhythmus eben noch erkennbar. Pri. 4,2 mg/l, Pb. 12 mg/



24 Mo. Primidon, 20 mg/kg: Wach. Mittelgradige-starke Betaüberlagerung, 8,5/sec. Rhythmus par.-occ. Pri. 32 mg/l, Pb. 13 mg/l

zum gleichen Zeitpunkt bestimmten Serumkonzentrationen, visuell ausgewertet. Hierbei wurde die Betaaktivität bezüglich ihrer Ausprägung

+ = gering , ++ = mittelgradig, +++ = stark

bewertet.

Bei 14 von 18 Kindern trat unter Primidontherapie eine zunehmende Betaüberlagerung auf, bei den übrigen vier Kindern zeigte sich keine EEG-Änderung.

Eine Korrelation zwischen der Höhe der Primidonserumkonzentration oder Phenobarbitalserumkonzentration und der Intensität der Betaaktivität ließ sich nicht nachweisen, andererseits war bei Phenobarbitalserumkonzentrationen über 20 mg/l immer Betaüberlagerung vorhanden.

Die hypersynchronen Potentiale nahmen in 6 von 18 Fällen im Verlauf der Therapie ab, bei einem nahmen sie zu.

2.5. Verhalten unter Primidontherapie

Das von den Müttern erfragte und bei den ambulanten Kontrollen beobachtete Verhalten der Kinder unter Primidontherapie war bei 10 der 18 Patienten nicht eindeutig verändert. Bei 8 Patienten wurden Verhaltensauffälligkeiten unter Primidontherapie angegeben. Davon zeigte ein Kind eine Besserung von vor der Therapie bestehenden Schulschwierigkeiten. Drei Patienten reagierten zu Therapiebeginn mit umtriebigem, unruhigem oder aggressiven Verhalten, drei weitere erschienen müde oder verlangsamt. Ein Kind erschien nach längerer Therapie verlangsamt.

IV. DISKUSSION

I. Literatur

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zum Verhalten der HWZ bei einmaliger Medikation und bei Langzeittherapie bzw. Komedikation mit anderen Antiepileptika.
Bei oraler Gabe von Primidon berichten Gallagher und Baumel von einer Verlängerung der HWZ, wenn man die HWZ bei der ersten Medikation mit derjenigen nach zwei Monaten vergleicht (21, 22).
Bei i.v. Gabe von radioaktiv markiertem C-14 Primidon stellten Zavadil und Gallagher den gegenteiligen Effekt fest, nämlich doppelt so lange HWZ bei erstmaliger Therapie und Verkürzung der HWZ bei längerer Primidonmedikation bzw. Komedikation mit z.B. Carbamazepin, Diphenylhydantoin (46). Keine Veränderung der HWZ durch DPH-Komedikation fand Kauffman (30) und Callaghan (12).
Theoretisch sind sowohl Verlängerung wie auch Verkürzung der HWZ im Verlauf der Therapie möglich, je nachdem, ob die Hemmung des Primidonmetabolismus durch PEMA (2) oder ob die induktive Wirkung des Primidon oder des Phenobarbital auf den Metabolismus in der Leber überwiegt.
Die unterschiedlichen Ergebnisse können sowohl auf interindividuellen Unterschieden des Primidonmetabolismus beruhen, es muß jedoch auch diskutiert werden, ob diese Unterschiede evtl. durch die Methoden bedingt sind (einmal parenterale Applikation von Primidon, einmal orale Applikation). Fast alle Untersuchungen der Literatur (6, 7, 9, 19, 21, 25, 26, 28, 38),

die sich mit Primidonserumkonzentrationen und Primidonmetabolismus befassen, sind entweder mit einer geringen Patientenzahl durchgeführt oder sie wurden unter sehr unterschiedlichen Bedingungen gemacht (meist Komedikation mit einer Reihe verschiedener Antiepilaptika), so daß sich ihnen keine eindeutig vergleichbaren Aussagen entnehmen lassen. Hierzu sind prospektive Untersuchungen an ausgewählten Patientengruppen unter standardisierten Bedingungen notwendig.

II. Eigene Ergebnisse

Untersuchungen zur Dosis-Serumspiegelrelation von oral gegebenem Primidon an Erwachsenen und Kindern ergeben signifikante Korrelationen von gegebenen Gesamttagesdosen zu den gemessenen Serumkonzentrationen (39, 42). Wir verwandten für unsere Berechnungen die Körperoberfläche (mg/m^2), da sie ein besseres Äquivalent für die Stoffwechselsituation eines Kindes darstellt als die Berechnung nach mg/kg Körpergewicht (31).
Bei unseren Patienten konnte ebenfalls eine Korrelation zwischen Gesamttagesdosis und Serumkonzentrationen festgestellt werden, sowohl für Primidon wie auch für Phenobarbital. Mit R = 0,536 und R = 0,533 ist die Korrelation jedoch nicht hoch.

b) Verhältnis der Serumkonzentrationen der Metabolite Primidon/Phenobarbital:
In der Literatur betrug der Quotient Primidon/Phenobarbital bei Erwachsenen 1 : 3 bzw. 1 : 4 (26, 38).
Bei der von uns untersuchten Patientengruppe fanden wir einen durchschnittlichen Primidon/Phenobarbitalquotienten von 1 : 1,5.

Der Quotient von Primidon zu Phenobarbital ist von mehreren Faktoren abhängig, u.a. von der Höhe des zu Phenobarbital metabolisierten Primidonanteils und von der Dauer der Halbwertszeit. Bei Kindern ist bekannt, daß sie Phenobarbital schneller metabolisieren als Erwachsene (45), dadurch läßt sich der im Vergleich zu Erwachsenen niedrigere Serumphenobarbitalanteil im Verhältnis zur Primidonkonzentration unserer Untersuchung erklären.
Im deutlichen Widerspruch dazu stehen jedoch die Ergebnisse aus Untersuchungen am Krankengut der Freiburger Universitätskinderklinik (42), in denen ein Primidon/Phenobarbitalverhältnis von 1 : 4,8 gefunden wurde.

c) Unterschiede in den Serumkonzentrationen zwischen und innerhalb von Kindern:
Aus den in der Literatur angegebenen Daten zur Höhe der Primidonserumkonzentrationen und den Primidonhalbwertszeiten wird deutlich, daß Primidon unterschiedlich metabolisiert wird (16, 19, 21, 22, 30, 42, 43, siehe II.4).
Die Ergebnisse dieser Arbeit ergaben einen signifikanten interindividuellen Unterschied bezüglich der Höhe der Phenobarbitalserumkonzentrationen/Dosis Primidon und der Primidon/Phenobarbitalquotienten. Bei Primidon selbst war dieser interindividuelle Unterschied nicht signifikant.

d) Einfluß der Behandlungsdauer auf Serumkonzentrationen und Quotient:
Wir konnten an einem zahlenmäßig kleinen Krankengut (N = 21) keine signifikante ($p > 0,05$) Veränderung der Serumspiegel und des Primidon/Pheno-

barbitalverhältnisses bei Langzeitmedikation mit Primidon (Beobachtungszeitraum über 4 Jahre) feststellen.
Lediglich in einer Gruppe (III. 1. 5c) erhöhte sich nach 9 - 22-monatiger Therapie mit Primidon der Primidon/Phenobarbitalquotient signifikant ($p < 0,05$). Die Primidon- und Phenobarbitalserumkonzentrationserhöhungen in der gleichen Gruppe waren nicht mehr signifikant, jedoch war eine Tendenz erkennbar, nach der bei gleicher Dosis die Serumkonzentrationen mit der Therapiedauer zunahmen (5 von 6 Patienten).
Die Tendenz, daß sich Primidon/Phenobarbitalquotient und Serumkonzentrationen nach längerer Zeit erhöhen, steht im Widerspruch zur Annahme einer intraindividuellen Spiegelkonstanz. Es ist jedoch möglich, daß sich evtl. vorhandene intraindividuelle Veränderungen des Serumspiegels bei Langzeittherapie in der Varianzanalyse auf interindividuelle Unterschiede nicht so sehr ausgewirkt haben, da sie im Verhältnis zu den interindividuellen Unterschieden wesentlich geringer sind.
Um signifikante Ergebnisse zu erhalten, müßten Untersuchungen an einem größeren Krankengut durchgeführt werden.

e) Erreichen des Steady State:
Bei zwei Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie Serumkonzentrationsbestimmungen durchgeführt wurden, hatte sich bereits nach 9 - 12 Tagen ein Steady State eingestellt. Das ist wesentlich früher als bei Erwachsenen, wo drei bis vier Wochen angenommen werden (21). Bei einem dritten Patienten

stieg nach dem 19. Tag die Phenobarbitalserumkonzentration noch an. Matthes gibt bei Kindern einen Zeitraum von drei Wochen an, der nötig sei bis zum Erreichen des Phenobarbitalgleichgewichts (35).

f) Klinische Beobachtungen:

1. Verlaufsbeobachtung, Anfallsfreiheit, therapeutischer Bereich:

Primidon erwies sich bei den beobachteten Patienten als wirksames Antikonvulsivum. Von 18 Patienten hatten bei regelmäßiger Medikation nur ein Patient noch Fieberkrämpfe bei Primidonserumkonzentrationen um 13 mg/l und Phenobarbitalserumkonzentrationen um 16 mg/l, ein anderer Patient zwei Adversivkrämpfe bei einer Primidonserumkonzentration von 4,1 mg/l und Phenobarbital von 13,8 mg/l. Diese Patienten lagen unterhalb des von Lennox und Buchthal geforderten Phenobarbitalkonzentrationsniveaus von 20 mg/l (45).

Zwei Patienten hatten Anfälle nach Auslassen der Medikamenteneinnahme.

Die übrigen 14 Patienten blieben unter regelmäßiger Therapie anfallfrei.

Die Serumkonzentrationsbereiche, innerhalb derer bei unserem Krankengut eine anfallsverhütende Wirkung über einen längeren Zeitraum zu beobachten war, schwanken zwischen 4,2 - 31 mg/l Primidon und 5 - 80 mg/l Phenobarbital.

In der Literatur (34, 41) gelten Primidonserumkonzentrationen von 4 - 14 mg/l (bzw. 6 - 16 mg/l) als therapeutischer Bereich und Phenobarbitalserumkonzentrationen von 10 - 40 mg/l.

In unserem Patientengut waren Kinder unter Primidon- und Phenobarbitalspiegeln von 5,0 bzw.

5,4 mg/l anfallfrei, Primidonserumkonzentrationen, die höher lagen als der in der Literatur angegebene tolerable Bereich (20 - 30 mg/l) wurden gut vertragen.

2. EEG-Verlauf während Primidontherapie:
Als Auswirkung der Primidontherapie läßt sich bei 14 von 18 Kindern eine zunehmende Betaüberlagerung unter Therapie nachweisen. Jedoch ist nicht in jedem Fall eine Korrelation zwischen der Intensität der Betaüberlagerung und der Höhe der Primidon- oder Phenobarbitalserumkonzentrationen vorhanden.
Inwieweit eine Abnahme hypersynchroner Potentiale im EEG während der Primidontherapie auf diese zurückzuführen ist oder ob diese Änderung spontan auftrat, muß offen bleiben. Bei 6 von 18 Patienten nahmen die HSP ab im Verlauf der Primidontherapie, in einem Fall nahmen sie unter Behandlung zu.

3. Verhalten unter Primidontherapie:
Verhaltensänderungen vor und unter Primidontherapie sind in der Literatur beschrieben (33). Konstante negative Veränderungen fanden wir nur bei einem Kind, bei dem eine Verlangsamung im Verhalten beobachtet wurde. Bei einem anderen Patienten wurde dagegen über einen günstigen Effekt auf vor der Therapie bestehende Schulschwierigkeiten berichtet. Bei mehreren Patienten traten zu Therapiebeginn Müdigkeit, Verlangsamung oder aggressives Verhalten auf, die nach einiger Zeit verschwanden.

4. Primidon und seine klinische Wirksamkeit bzw. Indikation:
Aus den oben beschriebenen Untersuchungen geht

hervor, daß Primidon in der Therapie von Infektkrämpfen und bei primär generalisierten Epilepsien ein wirksames Antikonvulsivum ist. Dieses Ergebnis entspricht den von Matthes und Doose angegebenen Indikationen für Primidon (15, 33, 34). Als weitere Indikation für Primidon werden psychomotorische Anfälle angegeben. Ein Patient mit dieser Diagnose, den wir beobachten konnten, war bei Primidonspiegeln von 3,0 und 6,9 mg/l und Phenobarbitalspiegeln von 23,4 und 27,4 mg/l anfallfrei.
Während Matthes myoklonisch astatische Anfälle nicht für eine Indikation zu einer Primidontherapie hält, gibt Doose (15) bei myoklonisch astatischen Anfällen primär Primidon. Wir konnten in einem Fall mit myoklonisch astatischen Anfällen Anfallfreiheit unter Primidontherapie beobachten, während bei einem anderen Kind nur eine leichte Verminderung der Anfallfrequenz, jedoch keine Anfallfreiheit zu verzeichnen war.

g) Frage der Notwendigkeit von Serumkonzentrationsbestimmungen:
Da die Metabolisierung von Primidon trotz Korrelation der Gesamttagesdosis zu den Serumspiegeln interindividuell sehr verschieden ist, und auch keine eindeutige Beziehung zwischen Anfallverhalten eines Individuums und Serumkonzentrationen hergestellt werden konnte, stellt sich die Frage, ob Serumkonzentrationsbestimmungen von Primidon und Phenobarbital routinemäßig sinnvoll sind.
Serumkonzentrationsbestimmungen geben einen Anhaltspunkt bezüglich der individuellen Stoffwechselsituation und der davon abhängigen Metabolisierung von Primidon (35, 43, 31). Da

sich die Phenobarbitalserumkonzentration wegen der langen Halbwertszeit bei gleichen Erhaltungsdosen nur geringfügig verändert, könnte anhand des Phenobarbitalspiegels die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme überprüft werden. Sinnvoll ist die Serumspiegelbestimmung anderer Metaboliten und des Primidon selbst außerdem bei verdacht auf intoxikation, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß die Toleranzgrenzen für die Serumkonzentrationen bei den Patienten genauso wie der Metabolismus interindividuell sehr unterschiedlich sind. Außerdem sind bei gleichzeitiger verabreichung anderer Medikamente Serumspiegelbestimmungen notwendig, da bisher nur wenig über Interaktion von Primidon mit anderen Medikamenten bekannt ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 21 ambulanten und stationären Patienten der Universitätskinderklinik Tübingen unter Primidonmonotherapie wurden über drei Jahre mit einer gaschromatographischen Methode nach Brügmann Serumkonzentrationsbestimmungen von Primidon und Phenobarbital durchgeführt.
Bei einer zweiten Gruppe von 18 Patienten mit komplizierten Infektkrämpfen, primär generalisierten Anfällen und fokalen Anfällen wurden die klinischen Auswirkungen der Primidontherapie im Verlauf einer 6-monatigen bis 7-jährigen Therapie untersucht.

Ergebnisse:

1. Übereinstimmend mit der Literatur ergab sich eine signifikante Korrelation einer gegebenen Gesamttagesdosis an Primidon zu den erhaltenen Primidon- und Phenobarbitalserumkonzentrationen, die mit R = 0,533 und 0,538 nicht hoch war.
2. Es fanden sich deutliche interindividuelle Unterschiede in der Höhe des zu Phenobarbital metabolisierten Primidon, die sich in signifikanten Unterschieden der interindividuellen Serumkonzentrationen und Primidon/Phenobarbitalquotienten zeigten.
3. Bei Langzeittherapie zeigte sich bei gleicher Dosierung die Tendenz eines Serumkonzentrationsanstiegs und einer Erhöhung des Primidon/Phenobarbitalquotienten.
4. Der Steady State von Primidon und Phenobarbital trat bei einem Teil der Patienten bereits nach 9 bis 12 Tagen ein.
5. Es ergab sich keine eindeutige Beziehung zwischen den gemessenen Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital und Anfallfreiheit. Der Bereich, in dem Anfallfreiheit zu beobachten war, schwankte zwischen 4,2 und 31 mg/l Primidon und 5 bis 80 mg/l Phenobarbital.

6. Bei 14 von 18 Patienten trat während Primidontherapie im EEG Betaüberlagerung auf, die Intensität der Veränderungen korrelierte jedoch nicht in jedem Fall mit den zur gleichen Zeit gemessenen Serumkonzentrationen von Primidon und Phenobarbital.
7. Bei 2 von 18 Kindern traten anhaltende Verhaltensänderungen auf, bei einem Verlangsamung, beim anderen Besserung von Schulschwierigkeiten.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALVIN, J.D. and BUSH, M.T.:
Synthesis and metabolism of 14 C-labelled primidone and its active metabolites.
Fed. Proc. 32, 684 (1973)

2. ALVIN, J.D., GOH, E., BUSH, M.T.:
Study of the hepatic metabolism of primidone by improved methodology.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 194, 117-125 (1975)

3. BAUMEL et al.:
Metabolism and anticonvulsant properties of primidone in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 186, 305-314 (1973)

4. BAUMEL, I.P., GALLAGHER, B.B. and MATTSON, R.H.:
PEMA, an important metabolite of primidone.
Arch. Neurol. 27, 24 (1972)

5. BIELMANN, P., LEVAC, T.H., LANGLOIS, Y., TETREAULT, L.:
Bioavailability of primidone in epileptic patients.
Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxic., 9, 132-137 (1974)

6. BOGAN, J., SMITH, H.:
The relationship between primidone and phenobarbital blood levels.
J. Pharm. Pharmacol. 20, 64-67 (1968)

7. BOOKER, H.E.:
Primidone, relation of plasmalevels to clinical control.
In: WOODBURY, D.M., PENRY, J.K. and SCHMIDT, R.D. (eds.), Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 373-376 (1972)

8. BOOKER, H.E.:
Primidone, toxicity.
In: WOODBURY, D.M., PENRY, J.K. and SCHMIDT, R.D. (eds.), Antiepileptic durgs. Raven Press, New York, 377-383 (1972)

9. BOOKER, H.E., HOSOKOWA, K., BURDETTE, R.D. and DARCEY, B.:
A clinical study of serum primidone levels.
Epilepsia 11, 395-402 (1970)

10. BORST, S.I. and LOCKWOOD, C.H.:
Plasma level studies on different brands of sodium DPH and primidone.
Int. J. Clin. Pharm. and Biopharm. 12, 309-314 (1975)

11. BRÜGMANN, G. und WOLTE, R.:
Application of a nitrogenspecific detector for the gaschromatographic determination of phenytoin, primidone and phenobarbitone in 20 ul serum.
In: SCHNEIDER, H. et al.: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Springer Berlin, Heidelberg, New York. S. 317 (1976)

12. CALLAGHAN, N., FEELY, M., DUGGAN, F., O'CALLAGHAN, M. and SELDRUP, J.:
The effect of anticonvulsant drugs, which induce liver microsomal enzymes on derived and ingested phenobarbitone levels.
Acta Neurol. Scand. 56, 1-6 (1977)

13. DAUØ, P.:
Connective tissue disease following antiepileptic therapy.
Epilepsia 10, 481-486 (1969)

14. EADY, M.J., TYRER, J.H.:
Barbiturate and related anticonvulsants.
In: EADY, M.J. and TYRER, J.H. (eds.), Anticonvulsant therapie. Churchill Livingstone, London (1974)

15. DOOSE, H.:
Spezielle Probleme der antikonvulsiven Therapie.
Epilepsy. Mod. Probl. Pharmacopsychiatr. 4, 246-260.
Karger, Basel/New York(1970)

16. EGLI, M.:
Pharmakokinetik der Antiepileptika: Ihre Bedeutung für die praktische Epilepsietherapie.
Schweiz. Med. Wochenschr. 107, 1513-1524 (1977)

17. FREY, H.H. und HAHN, I.:
Untersuchungen über die Bedeutung des durch Biotransformation gebildeten Phenobarbital für die antikonvulsive Wirkung von Primidon.
Arch. Int. Pharmacodyn. 78 (1960)

18. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
1. Aufl., Wissenschaftsverlag, S. 28-63 (1975)

19. GALLAGHER, B.B., BAUMEL, I.P.:
DPH, phenobarbital and primidone, serumconcentrations, distribution and toxicity in a large population of epileptic patients.
Neurology (Minneap.) 21, 394 (1971)

20. GALLAGHER, B.B., BAUMEL, I.P.:
Primidone, chemistry and methods for determination.
In: WOODBURY, D.M., PENRY, J.K. and SCHMIDT, R.P. (eds.), Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 353-356 (1972)

21. GALLAGHER, B.B., BAUMEL, I.P.:
Primidone, absorption, distribution and excretion.
In: WOODBURY, D.M., PENRY, J.K. and SCHMIDT, R.P. (eds.), Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 357-359 (1972)

22. GALLAGHER, B.B., BAUMEL, I.P.:
Primidone, biotransformation.
In: WOODBURY, D.M., PENRY, J.K. and SCHMIDT, R.P. (eds.), Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 361-366 (1972)

23. GALLAGHER, B.B., BAUMEL, I.P.:
Primidone, interaction with other drugs.
In: WOODBURY, D.M., PENRY, J.K. and SCHMIDT, R.P. (eds.), Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 367-371 (1972)

24. GALLAGHER, B.B., BAUMEL, I.P. and MATTSON, R.H.:
Metabolic disposition of primidone and its metabolits in epileptic subjects after single and repeated administration.
Neurology 22, 1186 (1972)

25. GALLAGHER, B.B., SMITH, D.E., and MATTSON, R.H.:
The relationship of the anticonvulsant properties of primidone to phenobarbital.
Epilepsia 11, 293-301 (1970)

26. GARDNER-THORPE, C.:
Antiepileptic drug concentrations in plasma. Clinical evaluation of 321 estimations in 237 unselected patients.
Act. Neur. Scand. 48, 213-221 (1972)

27. GOODMAN, L.S., SWINYARD, E.A. and BROWN, W.C.:
Anticonvulsant properties of mysoline, a new anti-epileptic.
J. Pharm. Exp. Ther. 108, 428-436 (1953)

28. GRUBER, C.M. jun., MOSIER, J.M. and GRANT, P.:
Objective comparison of primidone and phenobarbital in epileptics.
J. Pharm. Exp. Ther. 120, 184-187 (1957)

29. HUISMAN, J.W.:
Disposition of primidone in man: An example of autoinduction of a human enzyme system.
Pharm. weekbl. 104, 799-802 (1969)

30. KAUFMAN, R.E., HABERSANG, R. and LANSKY, L.:
Kinetics of primidone metabolism and excretion in children.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 200-205 (1977)

31. LAIDLAW, J.P. and RICHENS, A.:
Textbook of Epilepsy. Clinical Pharmacology and Medical Treatment.
Longman, S. 185-246 (1976)

32. LANGLANDS, A.O., MACLEAN, N., PEARSON, J.G. and WILLIAMSEN, E.R.D.:
Lymphadenopathie and megaloblastic anaemia in patients receiving primidone.
Brit. Med. J. 1, 215-217 (1967)

33. MATTHES, A.:
Epilepsie, Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis. 2. Aufl., S. 2, 140.
Thieme Verlag, Stuttgart (1975)

34. MATTHES, A.:
Das Problem der sogenannten therapieresistenten Epilepsien.
Päd. Praxis 19, 125-130 (1978)

35. MATTHES, A.:
Leistungsfähigkeit und Grenzen der Plasmakonzentrationsbestimmung von Antiepileptika in der Praxis.
Päd. Praxis 18, 427-433 (1977)

36. Di MICCO, J.A., GALLAGHER, B.B.:
Induction of primidone metabolism in rat liver by anticonvulsant drugs.
Fed. Proc. 34, 726 (1975)

37. MÜLLER-OERLINGHAUSEN
Wirkung aus der Kombination von Antiepileptika.
In: Müller-Oerlinghausen (ed.), Antiepileptische Langzeitmedikation.
Bibliotheca Psychiatrica 151, 65-75

38. NEUHÄUSER, G.:
Fieberkrämpfe im Kindesalter, Diagnose und Differentialdiagnose.
Päd. Praxis 18, 219-232 (1977)

39. OLESON, O.V. and DAM, M.:
The metabolic conversion of primidone to phenobarbital in patients under long term treatment.
Act. Neur. Scand. 43, 348-356 (1967)

40. SCHMIDT, D. and KUPFERBERG, H.J.:
DPH, primidone and phenobarbital in saliva, plasma and cerebrospinal fluid.
Epilepsia 16, 735-742 (1975)

41. WHITE, P.T., PLOTT, D. and NORTON, J.:
Relative anticonvulsant potency of primidone, a double blind comparison.
Arch. Neurol. (Chicago) 14, 31 (1966)

42. WINDORFER, A. jun., GÄDECKE, R. und SAUER, M.:
Untersuchungen über die Medikamentenserumspiegel antikonvulsiv behandelter Kinder.
Z. Kinderheilk. 119, 15-30 (1975)

43. WINDORFER, A. jun.:
Therapiekontrolle bei Langzeitmedikation mit Antiepileptika.
Münch. Med. Wochenschr. 118, Nr. 29/30 (1976)

44. WINDORFER, A. jun.:
Langzeitmedikation bei Epilepsien.
Päd. Praxis 17, 617-622 (1976)

45. WOODBURY, D.M., PENRY, J.K. and SCHMIDT, R.P.:
Antiepileptic drugs, Phenobarbital. S. 30-33, 311-341. Ravwn Press, New York (1972)

46. ZAVADIL, P., GALLAGHER, B.B. and WASHINGTON, D.C.:
Metabolism and excretion of 14 C-primidone in epileptic patients.
In: JANZ, D (ed.), Epileptology. Thieme (1975)

Frau Dr. R. Wolte und Herrn Dr. Brügmann danke ich
für ihre Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 15.9.1952 wurde ich, Maria Gersmann geb. Müller, als Tochter des Josef und der Charlotte Müller geb. Schäfers in Saulgau geboren.
Dort legte ich am 20.6.1972 die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Eberhard - Karls - Universität Tübingen mit dem Studium der Humanmedizin, im Wintersemester 1977/78 wechselte ich an die Universität Düsseldorf.
Die ärztliche Vorprüfung legte ich am 27.8.1974 in Reutlingen, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 29.8.1975 in Reutlingen, den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 17.3.1978 in Krefeld und den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 18.5.1979 in Krefeld ab.